

Rec'd PCT/PTG 03 DEC 2004

PCT/IP 2004/005953

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

23.4.2004

10/516586

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 5月 8日

出願番号
Application Number: 特願2003-130641
[ST. 10/C]: [JP 2003-130641]

出願人
Applicant(s): 鐘淵化学工業株式会社

REC'D 01 JUL 2004

WIPO

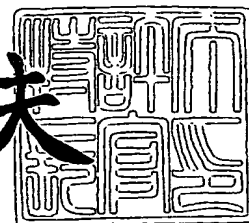
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月 3日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2004-3047709

【書類名】 特許願

【整理番号】 OSK-5092

【提出日】 平成15年 5月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61M 1/36

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西 5 - 1 - 1

 【氏名】 中谷 勝

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西 5 - 1 - 1

 【氏名】 小林 明

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西 5 - 1 - 1

 【氏名】 西本 岳弘

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府摂津市鳥飼西 5 - 1 - 1

 【氏名】 古吉 重雄

【特許出願人】

 【識別番号】 000000941

 【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

 【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 005027

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材、及び吸着器

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水不溶性多孔質担体にトリプトファン誘導体およびポリアニオン性化合物を固定化してなる吸着材であって、ポリアニオン性化合物の固定化量が湿潤体積の吸着材 1 m l 当たり $0.10 \mu \text{mol}$ 以上 $1.5 \mu \text{mol}$ 以下で、かつトリプトファン誘導体の固定化量とポリアニオン性化合物固定化量とのモル比が 1 以上 7 0 以下である全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材。

【請求項 2】 ポリアニオン性化合物がデキストラン硫酸である請求項 1 記載の全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材。

【請求項 3】 トリプトファン誘導体がトリプトファンである請求項 1 あるいは 2 記載の全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材。

【請求項 4】 水不溶性多孔質担体がセルロース担体である請求項 1 から 3 のいずれかに記載の全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材。

【請求項 5】 水不溶性多孔質担体の球状蛋白質の排除限界分子量が 5×10^5 以上 1×10^8 以下である請求項 1 から 4 のいずれかに記載の全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材。

【請求項 6】 請求項 1 から 5 のいずれかに記載の全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材を、低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを含有する体液と接触させることを特徴とする体液中からの低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着除去方法。

【請求項 7】 液の入口および出口を有し、かつ吸着材の容器外への流出防止手段を備えた容器内に、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材を充填してなることを特徴とする、全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着器。

【請求項 8】 吸着器の容積が 1 0 0 m l 以上 4 0 0 m l 以下である請求項 7 記載の全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着器。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、体液中に存在する低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを吸着し、これらの濃度を低減させた体液を得るための吸着材、ならびにこの吸着材を利用した体液中の低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着除去方法、およびこの吸着材を利用した体液中の低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着器に関するものであり、特に全血処理が可能な吸着材に関するものである。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

近年、食生活の欧米化や高齢化に伴い動脈硬化症を発症する患者が増加している。低密度リポ蛋白（LDL）や極低密度リポ蛋白（VLDL）はコレステロールを多く含み、動脈硬化の原因となることはよく知られており、高脂血症や高コレステロール血症を有する患者に動脈硬化症の発症率が高いこともまた事実である。一方、高密度リポ蛋白（HDL）は動脈硬化の遅延因子であることが知られている。

【0 0 0 3】

これらの疾患の治療法としては、食事療法、薬物療法が行われているが、効果が不十分な患者には、血液を体外に導き、血液から低密度リポ蛋白を吸着除去する治療法が適用される。なかでも血液から分離した血漿をデキストラン硫酸固定化セルローズビーズを吸着材として充填する吸着器に灌流し、低密度リポ蛋白吸着を除去する療法が広く普及し、治療効果をあげている。

【0 0 0 4】

一方、フィブリノーゲンの濃度と冠動脈疾患や脳卒中の発症頻度は相関すると報告されており（非特許文献 1 を参照）、動脈硬化症に関連するこれらの疾患の発症を防止するためには、低密度リポ蛋白だけでなく、フィブリノーゲンの濃度を低下させることが望まれている。

【0005】

また、動脈硬化症のなかでも、末梢血管の閉塞をきたす疾患は閉塞性動脈硬化症と呼ばれる。該疾患では末梢の血管が狭小化、閉塞により末梢の血液循環状態が悪くなり、手足の冷感、しびれ感、間歇性跛行、安静時疼痛、潰瘍、壊疽などの症状が出現し、ひいては四肢切断に至る。このような末梢血管病変を有する閉塞性動脈硬化症においては、フィブリノーゲンの濃度が健常人に比べ高値であると報告されており（非特許文献2を参照）、閉塞性動脈硬化症の治療においても低密度リポ蛋白だけでなく、フィブリノーゲンの濃度を低下させることが望まれている。

【0006】

このように、動脈硬化症、なかでも閉塞性動脈硬化症の患者血液中の低密度リポ蛋白、ならびにフィブリノーゲンの濃度を低下させる治療法が望まれているなかで、先述のデキストラン硫酸固定化セルローズビーズを吸着材とする低密度リポ蛋白の血漿からの吸着除去療法は、低密度リポ蛋白の吸着は優れているが、フィブリノーゲンの低下については必ずしも十分なものではない。また、二重濾過血漿分離交換法が適用されることがある。この方法は、血漿分離器により分離した血漿を血漿濾過膜に導き、濾過されない物質、つまり膜の孔径よりも大きな物質を水分とともに廃棄する方法である。確かにこの方法では低密度リポ蛋白、ならびにフィブリノーゲンが除去されるが、濾過方式であるがために電解質輸液（補液）が必要であること、また温度コントロールや再循環などの煩雑な操作を施したとしても、除去される物質の選択性が吸着法に比べ小さく、低密度リポ蛋白やフィブリノーゲン以外の有用な物質、特にアルブミン、IgGなどの免疫グロブリン、HDL-コレステロールなどが除去されてしまうなどの問題点がある（非特許文献3を参照）。またヘパリン沈殿法という治療法が開発され、低密度リポ蛋白、ならびにフィブリノーゲンが除去されると報告されているが、操作方法が煩雑であるためか、広く一般的治療法として普及するには至っていない。

【0007】

一方、疎水性構造と陰性官能基とを有する化合物を表面に有する架橋多孔質材からなる吸着材を用い、フィブリノーゲンと低密度リポ蛋白質とを除去すること

できることが知られている（特許文献1を参照）。しかしながら該吸着材のフィブリノーゲン吸着能は確かに優れているが、低密度リポ蛋白吸着能は十分なものではない。このような吸着材を使用して臨床上十分と考えられる吸着性能を発揮するには大量の吸着材を使用する必要があることから、治療中に体外に持ち出される血液が増加し、これに伴い治療中に血圧低下が発生する可能性が高まることになる。また、この吸着材の使用方法としては、血小板等の血球成分への影響の観点から、血液から血漿分離器により血漿を分離し、この血漿を処理する方法が好ましいと記載されている。

【0008】

このように、低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを低下させる従来の方法は、血漿分離方式のため操作が煩雑であったり、性能が不十分であったり、有用物質も除去されてしまうなどの問題があった。一方で近年、吸着材を用いた体外循環治療として、血液から血漿を分離することなく全血を直接処理する方式が操作の簡便性や治療時間の短縮の観点から注目されている。全血を直接処理する方式は血漿分離器などにより血漿を分離する必要がなく、抗凝固剤により抗凝固した血液を直接処理することが可能であるため、回路は非常に単純となり、短時間で効率よく、目的物質を吸着することが可能となり、患者や医療スタッフに対する負担が軽減されることが期待される。

【0009】

しかしながら全血を直接処理する方式は吸着材と血液細胞との相互作用をできるだけ低減させ、血球成分への影響を可能な限り小さくすることが求められる。全血を直接処理する場合に最も重要であるのが、白血球および血小板の活性化をできるかぎり抑制することであり、活性化が軽度であればこれら血液細胞の損失を防ぐことができる。特に血小板は、血管が損傷した際に損傷部位に粘着するとともにフィブリノーゲンレセプターを表面に発現し、血小板がフィブリノーゲンにより架橋されて血栓となり、損傷部位を覆うことにより血液の漏出を防ぐと考えられている。したがって、全血処理によりフィブリノーゲンを吸着する技術は非常に困難と考えられてきた技術であり、先述の疎水性構造と陰性官能基とを有する化合物を表面に有する架橋多孔質材からなる吸着材においても、全血を直接

処理する方法については具体的な検討がなされておらず、血漿を処理する方式が好ましいとしている（特許文献1を参照）。

【0010】

以上のように、従来の技術では他の有用な物質を損失することなく、かつ血漿分離することなく全血を直接処理するという非常に簡便な操作で低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンとともに効率よく除去できる方法が存在せず、該方法の開発が望まれていた。

【0011】

【特許文献1】特開平7-136256

【0012】

【非特許文献1】W. B. Kannelら、The Journal of the American Medical Association、第258巻、1183～1186頁、1987年

【0013】

【非特許文献2】P. Poredosら、Angiology、第47巻3号、253～259頁、1996年

【0014】

【非特許文献3】金野好恵ら、日本アフェレシス学会雑誌、第22巻1号、44～50頁、2003年

【0015】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記課題に対して、アルブミンやHDLなどの有用物質を極力損失せず、体液、特に全血より直接低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを効率よく吸着し、これらの濃度を低減させた体液を得るための吸着材、ならびにこの吸着材を利用した体液中の低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着除去方法、およびこの吸着材を利用した体液中の低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着器であって、血球の損失を最低限に抑え、安全に全血処理が可能であることを特徴とする吸着材、および吸着器を提供するものである。

【0016】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、アルブミンやHDLなどの有用物質を極力損失せず、全血処理が可能で、かつ低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを効率よく吸着除去できる吸着材について鋭意研究を行った。その結果、水不溶性多孔質担体にトリプトファン誘導体およびポリアニオン性化合物を固定化してなる吸着材であって、ポリアニオン性化合物が一定量固定化され、かつトリプトファン誘導体の固定化量とポリアニオン性化合物の固定化量のモル比が特定の範囲である吸着材が、体液中の低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを効率よく吸着し、かつ血球の損失を最低限に抑えることにより安全に全血処理が行える吸着材であることを見出し、本発明の完成に至った。

【0017】

即ち、本発明の第1発明は、水不溶性多孔質担体にトリプトファン誘導体およびポリアニオン性化合物を固定化してなる吸着材であって、ポリアニオン性化合物の固定化量が湿潤体積の吸着材1ml当たり $0.10\mu\text{mol}$ 以上 $1.5\mu\text{mol}$ 以下であり、かつ湿潤体積の吸着材1ml当たりのトリプトファン誘導体の固定化量とポリアニオン性化合物固定化量とのモル比が1以上70以下である全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材に関する。第2発明は、前記吸着材を低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを含有する体液と接触させることを特徴とする低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着除去方法に関する。第3発明は液の入口および出口を有し、かつ吸着材の容器外への流出防止手段を備えた容器内に、低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材を充填してなることを特徴とする、全血処理が可能な低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着器に関する。

【0018】**【発明の実施の形態】**

本発明における体液とは、血液、または血漿を指す。

【0019】

本発明におけるポリアニオン性化合物とは、分子内に複数のアニオン性官能基を有する化合物をいう。本発明におけるアニオン性官能基とは、カルボキシル基

、スルホン酸基、硫酸エステル基、リン酸エステル基など、pHが中性で負に帯電する官能基をいう。このうち、吸着能力の点でカルボキシル基、スルホン酸基、硫酸エステル基が好ましく、中でも吸着能力が優れている点で特に硫酸エステル基が好ましい。

【0020】

このようなポリアニオン性化合物の代表例としては、ポリアクリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリメタクリル酸、ポリリン酸、スチレンーマレイン酸共重合体などの合成ポリアニオン性化合物、デキストラン硫酸、カルボキシメチルセルロースなどの合成酸性多糖類、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケタラン硫酸などの硫酸エステル基を有する生体由来の酸性ムコ多糖類、ヘパリン、ヘパラン硫酸などのN-スルホン酸基および硫酸エステル基を有する酸性ムコ多糖類、コンドロイチン、ホスホマンナンなどの生体由来のアニオン性官能基を有する多糖類、ならびにデオキシリボ核酸、リボ核酸などの生体由来の核酸などがあげられるが、これらの代表例に限定されるわけではない。

【0021】

これらに代表される化合物のなかでも、安価に純度の高い物質がえられる、さらにはアニオン性官能基の導入量をコントロールできるなどの理由から、生体由来の化合物をそのまま用いるよりも、合成化合物を用いるほうがより実用的である。これらの点より、ポリアクリル酸、ポリビニル硫酸、ポリビニルスルホン酸、ポリスチレンスルホン酸、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、ポリメタクリル酸、ポリリン酸、スチレンーマレイン酸共重合体などの合成ポリアニオン性化合物や、デキストラン硫酸、カルボキシメチルセルロースなどの合成酸性多糖類が好ましく用いられる。中でも安価であるという点から、ポリアクリル酸、ポリスチレンスルホン酸、デキストラン硫酸が好ましく、安全性の点からデキストラン硫酸が特に好ましい。

【0022】

ポリアニオン性化合物の分子量は1000以上、とくに3000以上であることが、低密度リポ蛋白への親和性やトリプトファンとの組み合わせによるフィブ

リノーゲン吸着性能の面で好ましく用いられる。ポリアニオン性化合物の分子量の上限はとくに制限はないが、実用上の面から100万以下が好ましい。

【0023】

本発明において、水不溶性多孔質担体にポリアニオン性化合物を固定化する方法は種々あり、いかなる方法でもよいが、代表的な方法としては、(1) ポリアニオン性化合物を、放射線や電子線を用いたグラフト法によって水不溶性多孔質担体表面に共有結合する方法、(2) 水不溶性多孔質担体の官能基を介して化学的方法によりポリアニオン性化合物を共有結合する方法などがある。

【0024】

このなかでも、本発明の吸着材がポリアニオン性化合物とトリプトファン誘導体とを固定化してなる吸着材であることを考慮し、官能基を介して化学的にポリアニオン性化合物を共有結合させる方法が、トリプトファン誘導体の固定化が同じ方法でおこなえるため、本発明においてはより簡便で好ましい方法といえる。

【0025】

本発明におけるトリプトファン誘導体とは、トリプトファン、トリプトファンエチルエステル、トリプトファンメチルエステルなどのトリプトファンエステル類、トリプタミン、トリプトファノールなどのインドール環を有するトリプトファンと類似した構造を有する化合物をいう。またこれらのトリプトファン誘導体はL体、D体、DL体、またこれらの混合物のいずれであってもよい。さらに2種類以上のトリプトファン誘導体の混合物であってもよい。これらのトリプトファン誘導体のなかでも、トリプトファンが安全上好ましく、その中でもL-トリプトファンが天然型のアミノ酸であること、その安全性に関するデータが豊富であること、最も安価で入手しやすいことから、実用上最も好ましく用いられる。

【0026】

本発明におけるトリプトファン誘導体の固定化方法としては、水不溶性多孔質担体の官能基を介して化学的方法によりトリプトファン誘導体を共有結合する方法が好ましく用いられる。

【0027】

本発明におけるポリアニオン性化合物の固定化量は湿潤体積の吸着材1ml当

たり $0.10 \mu\text{mol}$ 以上 $1.5 \mu\text{mol}$ 以下であり、かつトリプトファン誘導体固定化量とポリアニオン性化合物固定化量とのモル比が 1 以上 70 以下であることが必要である。

【0028】

本発明におけるトリプトファン誘導体固定化量とポリアニオン性化合物固定化量モル比 (TR/PA 比) とは、下式により算出される値をいう。

TR/PA 比 = 湿潤体積の吸着材 1 ml 当たりのトリプトファン誘導体固定化モル数 / 湿潤体積の吸着材 1 ml 当たりのポリアニオン固定化モル数

本発明者らは、ポリアニオン性化合物の固定化量、並びにトリプトファン誘導体の固定化量と、低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲン、並びに全血を直接処理した時の血球通過性につき鋭意検討した結果、驚くべきことに、ポリアニオン性化合物の固定化量を湿潤体積の吸着材 1 ml 当たり $0.10 \mu\text{mol}$ 以上 $1.5 \mu\text{mol}$ 以下とし、かつ TR/PA 比を 1 以上 70 以下に制御することにより、低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンに対する良好な吸着性能を発揮しつつ、白血球および血小板の通過性が良好であることを見いだした。

【0029】

本発明において、ポリアニオン性化合物の固定化量は、吸着材 1 ml (湿潤体積) 当たり $0.10 \mu\text{mol}$ 以上 $1.5 \mu\text{mol}$ 以下である。この固定化量を $0.10 \mu\text{mol}$ より少なくした場合、白血球および血小板の通過性が悪くなり、全血灌流処理を行った場合にプール血液中の白血球数が減少する。また、 $1.5 \mu\text{mol}$ より多くすると、トリプトファン誘導体を固定化してもフィブリノーゲンの吸着性能が発揮されにくくなる。ポリアニオン性化合物の固定化量は、良好な血球通過性と吸着性能がより発揮できる点から好ましくは $0.12 \mu\text{mol}$ 以上 $1.0 \mu\text{mol}$ 以下であり、最も好ましくは $0.15 \mu\text{mol}$ 以上 $0.50 \mu\text{mol}$ 以下である。

【0030】

また、本発明において、トリプトファン誘導体固定化量とポリアニオン性化合物固定化量とのモル比 (TR/PA 比) は 1 以上 70 以下である。TR/PA 比が 1 より小さくなると、トリプトファン誘導体によるフィブリノーゲン吸着性能

が発揮されにくくなる。逆にTR/PA比が70より大きくなると、白血球および血小板の通過性が徐々に悪くなり、全血灌流処理を行った場合にプール血液中の白血球数が減少する。良好な血球通過性と吸着性能がより発揮できる点から好ましくは5以上60以下であり、最も好ましくは10以上50以下である。

【0031】

なお、本発明における湿潤状態の吸着材の体積は以下のように求める。すなわち、吸着材は水に浸漬したスラリーとしてメスシリンダーなどの計量容器に移しとり、計量容器内のスラリー状の吸着材を自然に沈降させる。この後、計量容器が割れないようゴム製のマットなどを敷き、その上に計量容器を5～10cm程度の高さから鉛直方向に5回ないし10回程度軽く（一度沈降した吸着材が極度に舞い上がらない程度に）叩きつけることにより振動を加える。15分以上静置した後、吸着材の沈降体積を読みとる。この振動、静置の操作を繰り返し、吸着材の沈降体積が変化しなくなった段階の湿潤状態の吸着材の沈降体積とする。

【0032】

本発明におけるポリアニオン性化合物の固定化量の測定方法としては、ポリアニオン性化合物に含まれる元素の吸着材中の含有量を定量する方法（例えばデキストラン硫酸の場合、吸着材の硫黄含有量を定量する）、ポリアニオン性化合物と結合する性質を有する色素溶液と吸着材を接触させ、溶液中の色素の減少量から測定する方法などがあるが、その中でも色素溶液を用いる方法は簡便でしかも正確にポリアニオン性化合物の固定化量を測定することができる。具体的には実施例1においてその方法を示す通り、ポリアニオン性化合物がデキストラン硫酸やポリアクリル酸などのばあいには、該化合物がトルイジンブルーと結合する性質を有していることを利用し、トルイジンブルー溶液と吸着材を接触させた時のトルイジンブルーの吸着量からその固定化量を非常に簡便に測定することができる。

【0033】

本発明におけるトリプトファン誘導体の固定化量は、強酸性条件下でp-ジメチルベンズアルデヒドなどのアルデヒドをトリプトファン誘導体の分子内に存在するインドール環に縮合させるときに発色する性質を利用して定量することがで

きる（山田浩一編、アミノ酸発酵（下）各論、43～45頁、共立出版、1972年）。また、トリプトファン誘導体の分子内に存在するインドール環が280nm付近の光で励起させたときに350nm付近に極大を有する蛍光を発する性質を利用して定量する方法や、担体自身が窒素を含有しない化合物である場合は、実施例1において具体的方法を示す通り、吸着材中の窒素含有量の定量により測定することもできる。

【0034】

本発明における水不溶性多孔質担体は、常温常圧で固体であり水不溶性であり、かつ適当な大きさの細孔を有する、すなわち多孔構造を有する。水不溶性多孔質担体の形状としては、球状、粒状、平膜状、繊維状、中空糸状等いずれも有効に用いられるが、取り扱いの容易さから球状または粒状がより好ましく用いられる。

【0035】

水不溶性多孔質担体が球状または粒状であるばあい、本発明の吸着材が全血処理が可能である点を考えれば担体の平均粒径は大きいほどよいが、吸着効率の点では平均粒径は小さい方がよい。本発明における吸着材として、全血処理と良好な吸着効率が発揮できる吸着材の平均粒径は100 μ m以上1000 μ m以下であることが好ましく、良好な血球通過性と吸着性能がより発揮できる点からさらに好ましくは200 μ m以上800 μ m以下であり、最も好ましくは400 μ m以上600 μ m以下である。

【0036】

水不溶性多孔質担体の球状蛋白質の排除限界分子量は 5×10^5 以上のものが好ましく用いられる。排除限界分子量とは、成書（サイズ排除クロマトグラフィー、森定雄著、共立出版）に述べられているとおり、サイズ排除クロマトグラフィーにおいて種々の分子量を有する試料を流した際に、細孔内に侵入できない（排除される）分子の内最も小さい分子量をもつものの分子量をいう。球状蛋白質の排除限界分子量が 5×10^5 を下回るとフィブリノーゲンおよび低密度リポ蛋白の吸着能力が小さく、実用に耐えない。また球状蛋白質の排除限界分子量が 1×10^8 を超えると、ポアサイズが大きくなりすぎ、吸着に寄与する表面積が低

下する結果、フィブリノーゲンおよび低密度リボ蛋白の吸着能力が低下する。以上より、本発明における水不溶性多孔質担体の球状蛋白質の排除限界分子量は 5×10^5 以上、 1×10^8 以下のものが好ましく、吸着性能発揮の観点からより好ましくは 1×10^6 以上、 1×10^8 以下、さらに好ましくは 2×10^6 以上、 1×10^8 以下である。

【0037】

本発明における水不溶性多孔質担体は、ポリアニオン性化合物、およびトリプトファン誘導体を固定化するために、結合に利用しうる官能基を有することが好ましい。このような官能基の代表例としては、アミノ基、アミド基、カルボキシル基、酸無水物基、スクシンイミド基、水酸基、チオール基、アルデヒド基、ハロゲン基、エポキシ基、シラノール基、トレシル基などがあげられるが、これらに限定されるわけではない。また、水不溶性多孔質担体は、たとえばハロゲン化シアン化法、エピクロロヒドリン法、ビスエポキシド法、プロモアセチルプロミド法などの方法で活性化されていてもよく、このなかで実用上、安全上の観点から、エピクロロヒドリン法がとくに好ましく用いられる。

【0038】

本発明の水不溶性多孔質担体の強度としては、あまり柔らかいもの、容易に壊れるものは好ましくない。体液を流した場合に、圧密化が生じると十分な体液流量が得られなくなり処置時間の延長さらに処置続行不可能となりうるので、吸着材の圧密を防ぐためには、吸着材は十分な機械的強度を有するもの（硬質）であることが好ましい。ここでいう硬質とは、後記参考例に示すごとく、吸着材を円筒状カラムに均一に充填し、水性液体を流した際の圧力損失と流量の関係が、少なくとも 0.3 kg f / cm^2 まで直線関係にあるものをいう。

【0039】

本発明における水不溶性多孔質担体の材質は特に限定されないが、セルロース、酢酸セルロース、デキストリンなどの多糖類からなる有機担体、ポリスチレン、スチレンージビニルベンゼン共重合体、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリアクリル酸エステル、ポリメタクリル酸エステル、ポリビニルアルコールなどの合成高分子などが代表例として挙げられる。これらは

、ヒドロキシエチルメタクリレート等のヒドロキシ基を有する高分子材料や、ポリエチレンオキサイド鎖を有する単量体と他の重合性単量体との共重合のようなグラフト共重合体等のコーティング層を有していてもよい。これらの中でセルロースや、ポリビニルアルコール等からなる合成高分子が、担体表面に活性基を導入しやすいため、実用上好ましく用いられる。

【0040】

なかでもセルロースからなる担体が最も好ましく用いられる。セルロースからなる担体は、(1) 機械的強度が比較的高く、強靱であるため破壊されたり微粒子を生じたりすることが少なく、カラムに充填した場合に体液を高流速で流しても圧密化しにくいいため高流速で体液を流すことが可能となる、(2) 安全性が合成高分子担体に比べて高いなどの優れた点を有しており、本発明における水不溶性多孔質担体として最も好適に用いることができる。

【0041】

本発明の吸着器を用いた体外循環治療の抗凝固剤としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、メシル酸ナファモスタット、メシル酸ガベキサート、アルガトロバン、ならびにクエン酸ナトリウム液、アシッド・シトレート・デキストロース液(ACD液)やシトレート・フォスフェート・デキストロース液(CPD液)などのクエン酸含有抗凝固剤などいずれを用いてもよい。なかでも全血処理の観点からクエン酸含有抗凝固剤、ヘパリン、低分子量ヘパリン、メシル酸ナファモスタットはとくに好ましく用いられる抗凝固剤としてあげることができる。

【0042】

本発明の吸着材を用いて、体液から低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを吸着除去する方法には種々ある。代表的な方法としては、体液を取り出してバッグなどに貯留し、これに吸着材を混合して低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを除去した後、吸着材を濾別して低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンが除去された体液を得る方法、体液の流入口および流出口を有し、体液は通過するが吸着材は通過しないフィルターを流出口に装着した容器へ吸着材を充填した吸着器を作製し、これに体液を流す方法などがある。いずれの方法を用いても良いが、後者の方法は操作も簡単であり、また体外循環回路に組み込むことにより、患

者の体液から効率よくオンラインで低密度リボ蛋白およびフィブリノーゲンを除去することが可能であり、本発明の吸着材を用いた低密度リボ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着除去方法として最も好ましい。

【0043】

本発明の吸着器は、体液の流入口および流出口を有し、体液は通過するが吸着材は通過しないフィルターを流出口に装着した容器に本発明の吸着材を充填してなる。本発明の吸着器の容量は低密度リボ蛋白およびフィブリノーゲンを低下させるという効果を発揮する観点から100ml以上であることが必要である。吸着性能の観点では吸着器の容量に制限はないが、体外に持ち出される血液量が多すぎると血圧低下を引き起こす危険性があるため、吸着器容量は1000ml、さらに好ましくは800ml以下であることが好ましく、血液透析など他の血液浄化療法の回路中に組み込んでも血液の体外循環量が極端に大きくなり、血液が体外に出ることに伴い発生する可能性がある血圧低下をできる限り防ぐ観点から、最も好ましくは400ml以下である。

【0044】

つぎに、本発明の吸着器を、一実施例の概略断面図である図1にもとづき説明する。

【0045】

図1中、1は体液の流入口、2は体液の流出口、3は低密度リボ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材、4および5はメッシュ、6はカラム、7は低密度リボ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着器である。しかしながら本発明における低密度リボ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着器はこのような具体例に限定されるものではなく、液の入口および出口を有し、かつ吸着材の容器外への流出を防止する手段を備えた容器内に、低密度リボ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材を充填したものであれば、形状は特に限定されない。

【0046】

【実施例】

以下、本発明の方法を実施例に基づいて具体的に説明する。

【0047】

(参考例)

両端に孔径 $15\mu\text{m}$ のフィルターを装着したガラス製円筒カラム (内径 9mm 、カラム長 150mm) にアガロース材料 (バイオラッド (Bio-rad) 社製の Bio gel A-5m、粒径 $50\sim 100$ メッシュ)、ビニル系高分子材料 (東ソー (株) 製の トヨパール HW-65、粒径 $50\sim 100\mu\text{m}$) およびセルロース材料 (チッソ (株) 製の セルロファイン GC-700m、粒径 $45\sim 105\mu\text{m}$) をそれぞれ均一に充填し、ペリスタティックポンプにより水を流し、流量と圧力損失 ΔP との関係を求めた。その結果を図 2 に示す。

【0048】

図 2 に示すごとく、トヨパール HW-65 およびセルロファイン GC-700m が圧力の増加にほぼ比例して流量が増加するのに対し、Bio gel A-5m は圧密化を引き起こし、圧力を増加させても流量が増加しないことがわかる。本発明においては前者のごとく、圧力損失 ΔP と流量の関係が $0.3\text{kgf}/\text{cm}^2$ までの直線関係にあるものを硬質という。

【0049】

(実施例 1)

平均粒径約 $450\mu\text{m}$ 、球状蛋白質の排除限界分子量が 5×10^7 の多孔質セルロースビーズ 100ml に水 22ml 、 4N NaOH 水溶液 31ml およびエピクロロヒドリン 32ml を加え、 40°C で 2 時間攪拌して反応させた。反応後ビーズを水で十分洗浄してエポキシ化セルロースビーズを得た。エポキシ化セルロースビーズのエポキシ基量は $16.4\mu\text{mol}/\text{ml}$ (湿潤体積) であった。

【0050】

デキストラン硫酸 (硫黄含量約 18% 、分子量約 4000) 7.5g を 25ml の水に溶解したデキストラン硫酸水溶液を調製し、水に湿潤した状態のエポキシ化セルロースビーズ 50ml を加え、NaOH 水溶液でアルカリ性とした後、 45°C で 1.5 時間反応させた。反応後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄した後、L-トリプトファン 0.77g を希 NaOH 水 50ml に溶解させた液を加え、 50°C で 8 時間反応させた。その後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄

してデキストラン硫酸およびトリプトファン固定化セルロースビーズ (A) を得た。

【0051】

このAを、両端に目開き $150\ \mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレート製メッシュを装着した内径 $10\ \text{mm}$ 、長さ $34\ \text{mm}$ のアクリル製カラム (容積 $2.7\ \text{ml}$) に充填し、血液 $1\ \text{ml}$ に対し5単位のヘパリンを添加し抗凝固した健常人血液 $40\ \text{ml}$ を、流速 $6.5\ \text{ml}/\text{min}$ で2時間循環させた。2時間循環前後のプール血液の血球数は表1に示す通りであり、いずれの血球も良好な通過性を示した。また循環前後のプール血液中のLDL-コレステロール、フィブリノーゲン、およびHDL-コレステロールの濃度は表2に示す通りであり、LDL-コレステロールが $116\ \text{mg}/\text{dl}$ から $78\ \text{mg}/\text{dl}$ に、フィブリノーゲンが $132\ \text{mg}/\text{dl}$ から $93\ \text{mg}/\text{dl}$ に低下したが、HDL-コレステロールは $66\ \text{mg}/\text{dl}$ から $62\ \text{mg}/\text{dl}$ へ低下するに留まった。

【0052】

なお、Aのトリプトファン固定化量は、吸着材の窒素含有量から求めた。すなわち $1\ \text{ml}$ のAを水で充分洗浄した後、 60°C で6時間以上減圧乾燥した後、微量全窒素分析装置により定量した。その結果、Aのトリプトファン固定化量は $7.8\ \mu\text{mol}/\text{ml}$ であった。

【0053】

また、Aのデキストラン硫酸固定化量は、デキストラン硫酸とトルイジンブルーが親和性を有することを利用して測定した。すなわち $3\ \text{ml}$ のAに対し、約 $90\ \text{mg}/\text{l}$ に調整したトルイジンブルー (ベーシック・ブルー17 (東京化成)) 水溶液を $100\ \text{ml}$ 程度加え、10分間攪拌、静置後、上清のトルイジンブルーを $630\ \text{nm}$ における吸光度により定量し、その減少量から求めた。その結果、Aのデキストラン硫酸固定化量は $0.16\ \mu\text{mol}/\text{ml}$ であり、TR/PA比は 48.6 であった。

【0054】

(実施例2)

実施例1と同じセルロースビーズ $100\ \text{ml}$ に水 $4\ \text{ml}$ 、 $4\ \text{N}$ NaOH 水溶

液 32 ml およびエピクロロヒドリン 29 ml を加え、40℃で2時間攪拌して反応させた。反応後ビーズを水で十分洗浄してエポキシ化セルロースビーズを得た。エポキシ化セルロースビーズのエポキシ基量は $19.9 \mu\text{mol/ml}$ (湿潤体積) であった。

【0055】

実施例1と同じデキストラン硫酸 7.5 g を 25 ml の水に溶解したデキストラン硫酸水溶液を調製し、水に湿潤した状態のエポキシ化セルロースビーズ 50 ml を加え、NaOH水溶液でアルカリ性とした後、45℃で3時間反応させた。反応後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄した後、L-トリプトファン 0.77 g を希 NaOH 水 50 ml に溶解させた液を加え、55℃で6時間反応させた。その後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄して、デキストラン硫酸およびトリプトファン固定化セルロースビーズ (B) を得た。このBのトリプトファン固定化量は $7.8 \mu\text{mol/ml}$ 、デキストラン硫酸固定化量は $0.23 \mu\text{mol/ml}$ 、TR/PA比は 33.8 であった。

【0056】

このBを実施例1と同様にカラムに詰め、健常人血液 40 ml を2時間循環させた。循環前後のプール血液の血球数は表1に示す通りであり、いずれの血球も良好な通過性を示した。また循環前後のプール血液中のLDL-コレステロール、フィブリノーゲン、およびHDL-コレステロールの濃度は表2に示す通りであり、LDL-コレステロールが 91 mg/dl から 51 mg/dl に、フィブリノーゲンが 220 mg/dl から 143 mg/dl に低下したが、HDL-コレステロールは 42 mg/dl から 41 mg/dl へ低下するに留まった。

【0057】

(実施例3)

実施例1と同じセルロースビーズ 100 ml に水 55 ml、4N NaOH水溶液 15 ml およびエピクロロヒドリン 14 ml を加え、40℃で2時間攪拌して反応させた。反応後ビーズを水で十分洗浄してエポキシ化セルロースビーズを得た。エポキシ化セルロースビーズのエポキシ基量は $8.8 \mu\text{mol/ml}$ (湿潤体積) であった。

【0058】

実施例1と同じデキストラン硫酸19.8gを25mlの水に溶解したデキストラン硫酸水溶液を調製し、水に湿潤した状態のエポキシ化セルロースビーズ50mlを加え、NaOH水溶液でアルカリ性とした後、45℃で6時間反応させた。反応後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄した後、L-トリプトファン0.77gを希NaOH水50mlに溶解させた液を加え、50℃で8時間反応させた。その後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄して、デキストラン硫酸およびトリプトファン固定化セルロースビーズ(C)を得た。このCのトリプトファン固定化量は $4.0\mu\text{mol/ml}$ 、デキストラン硫酸固定化量は $0.32\mu\text{mol/ml}$ 、TR/PA比は12.5であった。

【0059】

このCを実施例1と同様にカラムに詰め、健常人血液40mlを2時間循環させた。循環前後のプール血液の血球数は表1に示す通りであり、いずれの血球も良好な通過性を示した。また循環前後のプール血液中のLDL-コレステロール、フィブリノーゲン、およびHDL-コレステロールの濃度は表2に示す通りであり、LDL-コレステロールが 163mg/dl から 101mg/dl に、フィブリノーゲンが 215mg/dl から 167mg/dl に低下したが、HDL-コレステロールは 60mg/dl から 56mg/dl へ低下するに留まった。

【0060】

(比較例1)

デキストラン硫酸の反応時間を6時間から0.5時間に、またデキストラン硫酸の量を19.8gから7.5gにかえたほかは実施例3と同様にしてデキストラン硫酸およびトリプトファン固定化セルロースビーズ(D)を得た。このDのトリプトファン固定化量は $5.7\mu\text{mol/ml}$ 、デキストラン硫酸固定化量は $0.08\mu\text{mol/ml}$ 、TR/PA比は70.9であった。

【0061】

このDを実施例1と同様にカラムに詰め、健常人血液40mlを2時間循環させた。循環前後のプール血液の血球数は表1に示す通りであり、赤血球は良好な通過性を示したが、白血球および血小板は循環前後でそれぞれ66%、63%に

減少しており、通過性がやや不良であった。また循環前後のプール血液中のLDL-コレステロール、フィブリノーゲン、およびHDL-コレステロールの濃度は表2に示す通りであり、フィブリノーゲンが189mg/dlから127mg/dlに低下したが、LDL-コレステロールが86mg/dlから62mg/dlへ低下するに留まった。またHDL-コレステロールは66mg/dlから63mg/dlへ低下するに留まった。

【0062】

(比較例2)

実施例1と同じセルロースビーズ100mlに水14ml、4N NaOH水溶液24mlおよびエピクロロヒドリン29mlを加え、40℃で2時間攪拌して反応させた。反応後ビーズを水で十分洗浄してエポキシ化セルロースビーズを得た。エポキシ化セルロースビーズのエポキシ基量は14.7 $\mu\text{mol/ml}$ (湿潤体積)であった。

【0063】

エポキシ化セルロースビーズ50mlに対し、L-トリプトファン0.77gを希NaOH水50mlに溶解させた液を加え、55℃で6時間反応させた。その後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄して、トリプトファン固定化セルロースビーズ(E)を得た。このEのトリプトファン固定化量は8.2 $\mu\text{mol/ml}$ であった。

【0064】

このEを実施例1と同様にカラムに詰め、健常人血液40mlを2時間循環させた。循環前後のプール血液の血球数は表1に示す通りであり、赤血球および白血球は良好な通過性を示したが、血小板は循環前後で69%に減少しており、通過性がやや不良であった。また循環前後のプール血液中のLDL-コレステロール、フィブリノーゲン、およびHDL-コレステロールの濃度は表2に示す通りであり、フィブリノーゲンが132mg/dlから77mg/dlに低下したが、LDL-コレステロールが116mg/dlから85mg/dlへ低下するに留まった。またHDL-コレステロールは66mg/dlから61mg/dlへ低下するに留まった。

【 0 0 6 5 】

【 表 1 】

	吸着体 略称	平均粒径 [μm]	デキスト ラン硫酸 固定化量 [$\mu\text{mol/ml}$]	トリプト ファン固 定化量 [$\mu\text{mol/ml}$]	TR/PA 比 [—]	白血球数			血小板数			赤血球数		
						[$\times 10^2 / \mu\text{l}$]		通血後 /通血前 $\times 100$ [%]	[$\times 10^4 / \mu\text{l}$]		通血後 /通血前 $\times 100$ [%]	[$\times 10^4 / \mu\text{l}$]		通血後 /通血前 $\times 100$ [%]
						通血前	通血後		通血前	通血後		通血前	通血後	
実施例1	A	450	0.16	7.8	48.6	40	34	85	18.1	13.6	75	493	499	101
実施例2	B	450	0.23	7.8	33.8	55	48	87	16.8	12.4	74	504	510	101
実施例3	C	450	0.32	4.0	12.5	59	52	88	22.7	17.9	79	498	500	100
比較例1	D	450	0.08	5.7	70.9	47	31	66	19.0	12.0	63	441	444	101
比較例2	E	450	0	8.2	—	40	35	88	18.1	12.4	69	493	503	102

【0066】

【表 2】

	吸着体 略称	平均粒径 [μm]	デキス ラン硫酸 固定化量 $\mu\text{mol/ml}$	トリプト ファン固 定化量 $\mu\text{mol/ml}$	TR/PA 比	LDL-コレステ ロール			フィブリノーゲン			HDL-コレステ ロール			吸着量		
						低下率 [%]			低下率 [%]			低下率 [%]			LDL-コ レステ ロール [mg/mL -gel]	フィブリ ノーゲン [mg/mL -gel]	HDL-コ レステ ロール [mg/mL -gel]
						通血 前	通血 後		通血 前	通血 後		通血 前	通血 後				
実施例1	A	450	0.16	7.8	48.6	116	78	33	132	93	30	66	62	6	3.1	3.2	0.2
実施例2	B	450	0.23	7.8	33.8	91	51	44	220	143	35	42	41	2	3.2	6.2	0.1
実施例3	C	450	0.32	4.0	12.5	163	101	38	215	167	22	60	56	7	5.0	3.9	0.3
比較例1	D	450	0.08	5.7	70.9	86	62	28	189	127	33	66	63	5	2.0	5.3	0.3
比較例2	E	450	0	8.2	—	116	85	27	132	77	42	66	61	8	2.6	4.6	0.4

(実施例 4)

平均粒径約 $410\ \mu\text{m}$ 、球状蛋白質の排除限界分子量が 5×10^7 の多孔質セルロースビーズ $100\ \text{ml}$ に水 $42\ \text{ml}$ 、 $2\ \text{N}$ NaOH 水溶液 $100\ \text{ml}$ およびエピクロロヒドリン $17\ \text{ml}$ を加え、 40°C で 2 時間攪拌して反応させた。反応後ビーズを水で十分洗浄してエポキシ化セルロースビーズを得た。エポキシ化セルロースビーズのエポキシ基量は $16.5\ \mu\text{mol}/\text{ml}$ (湿潤体積) であった。

【0067】

実施例 1 と同じデキストラン硫酸 $23.3\ \text{g}$ を $39\ \text{ml}$ の水に溶解したデキストラン硫酸水溶液を調製し、水に湿潤した状態のエポキシ化セルロースビーズ $50\ \text{ml}$ を加え、 NaOH 水溶液でアルカリ性とした後、 45°C で 6 時間反応させた。反応後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄した後、 L-トリプトファン $0.93\ \text{g}$ を水 $50\ \text{ml}$ に加温溶解させた液を加え、 NaOH 水溶液で pH をアルカリ性にした後、 50°C で 8 時間反応させた。その後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄して、デキストラン硫酸およびトリプトファン固定化セルロースビーズ (F) を得た。この F のトリプトファン固定化量は $7.8\ \mu\text{mol}/\text{ml}$ 、デキストラン硫酸固定化量は $0.17\ \mu\text{mol}/\text{ml}$ 、 TR/PA 比は 45.9 であった。

【0068】

この F を、両端に目開き $50\ \mu\text{m}$ のポリエチレンテレフタレート製メッシュを装着した内径 $10\ \text{mm}$ 、長さ $45\ \text{mm}$ のアクリル製カラム (容積 $3.5\ \text{ml}$) に充填し、血液 $1\ \text{ml}$ に対し 5 単位のヘパリンを添加し抗凝固した健常人血液 $43\ \text{ml}$ を、流速 $2.1\ \text{ml}/\text{min}$ で 2 時間循環させた。2 時間循環前後のプール血液の血球数は表 3 に示す通りであり、いずれの血球も良好な通過性を示した。また循環前後のプール血液中の LDL-コレステロール 、 フィブリノーゲン 、および HDL-コレステロール の濃度は表 4 に示す通りであり、 LDL-コレステロール が $141\ \text{mg}/\text{dl}$ から $94\ \text{mg}/\text{dl}$ に、 フィブリノーゲン が $234\ \text{mg}/\text{dl}$ から $146\ \text{mg}/\text{dl}$ に低下したが、 HDL-コレステロール は $49\ \text{mg}/\text{dl}$ から $45\ \text{mg}/\text{dl}$ へ低下するに留まった。

(比較例 3)

実施例 4 と同じセルロースビーズ 100 ml に水 42 ml、2 N NaOH 水溶液 50 ml およびエピクロロヒドリン 17 ml を加え、40℃で 2 時間攪拌して反応させた。反応後ビーズを水で十分洗浄してエポキシ化セルロースビーズを得た。エポキシ化セルロースビーズのエポキシ基量は $12.4 \mu\text{mol/ml}$ (湿潤体積) であった。

【0069】

実施例 1 と同じデキストラン硫酸 23.3 g を 39 ml の水に溶解したデキストラン硫酸水溶液を調製し、水に湿潤した状態のエポキシ化セルロースビーズ 50 ml を加え、NaOH 水溶液でアルカリ性とした後、45℃で 20 時間反応させた。その後、ビーズを水および食塩水で十分洗浄して、デキストラン硫酸固定化セルロースビーズ (G) を得た。この G のデキストラン硫酸固定化量は $0.6 \mu\text{mol/ml}$ であった。

【0070】

この G を実施例 4 と同様にカラムに詰め、健常人血液 43 ml を 2 時間循環させた。循環前後のプール血液の血球数は表 3 に示す通りであり、赤血球は良好な通過性を示したが、白血球および血小板は循環前後でそれぞれ 66%、63% に減少しており、通過性がやや不良であった。また循環前後のプール血液中の LDL-コレステロール、フィブリノーゲン、および HDL-コレステロールの濃度は表 4 に示す通りであり、フィブリノーゲンが 141 mg/dl から 89 mg/dl に低下したが、LDL-コレステロールが 234 mg/dl から 198 mg/dl へ低下するに留まった。また HDL-コレステロールは 49 mg/dl から 46 mg/dl へ低下するに留まった。

【0071】

【表 3】

	吸着体 略称	平均粒径 [μm]	デキスト ラン硫酸 固定化量 [$\mu\text{mol/ml}$]	トリプト ファン固 定化量 [$\mu\text{mol/ml}$]	TR/PA 比 [-]	白血球数			血小板数			赤血球数		
						[$\times 10^2 / \mu\text{l}$]		通血後 /通血前 $\times 100$ [%]	[$\times 10^4 / \mu\text{l}$]		通血後 /通血前 $\times 100$ [%]	[$\times 10^4 / \mu\text{l}$]		通血後 /通血前 $\times 100$ [%]
実施例4 比較例3	F G	410 410	0.17 0.6	7.8 0	45.9 0	通血前	通血後	88 66	通血前	通血後	79 63	通血前	通血後	100 101
						47	52		19.0	17.9		441	444	

【 0 0 7 2 】

【表 4】

	吸着体 略称	平均粒径 [μm]	デキスト ラン硫酸 固定化量 $\mu\text{mol/ml}$	トリプト ファン固 定化量 $\mu\text{mol/ml}$	TR/PA 比	LDL-コレステ ロール		フィブリノーゲン		HDL-コレステ ロール		吸着量		
						[mg/dl]	低下 率 [%]	[mg/dl]	低下 率 [%]	[mg/dl]	低下 率 [%]	LDL-コ レステ ロール [mg/mL -gel]	フィブリ ノーゲン [mg/mL -gel]	HDL-コ レステ ロール [mg/mL -gel]
実施例 4	F	410	0.17	7.8	45.9	141	94	234	146	49	45	3.2	5.9	0.3
比較例 3	G	410	0.6	0	0	141	89	234	198	49	46	3.5	2.4	0.2

(実施例 5)

実施例 2 において作製したデキストラン硫酸およびトリプトファン固定化セルロースビーズ (B) 1.0 ml をはかり取り、健常人血漿 10 ml を加え、37℃で4時間振盪した。振盪後、ビーズと血漿を分離し、血漿のLDL-コレステロール、フィブリノーゲン、アルブミン、IgG、HDL-コレステロールの濃度を測定した結果は表 5 に示す通りであり、LDL-コレステロールが115 mg/dl から 81 mg/dl へ、フィブリノーゲンが244 mg/dl から 186 mg/dl へ低下したが、アルブミンは4.5 g/dl から 4.3 g/dl へ、IgG は1203 mg/dl から 1133 mg/dl へ、HDL-コレステロールは62 mg/dl から 59 mg/dl へ低下するに留まった。

(実施例 6)

実施例 4 において作製したデキストラン硫酸およびトリプトファン固定化セルロースビーズ (F) 1.0 ml をはかり取り、健常人血漿 10 ml を加え、37℃で4時間振盪した。振盪後、ビーズと血漿を分離し、血漿のLDL-コレステロール、フィブリノーゲン、アルブミン、IgG、HDL-コレステロールの濃度を測定した結果は表 5 に示す通りであり、LDL-コレステロールが87 mg/dl から 62 mg/dl へ、フィブリノーゲンが260 mg/dl から 190 mg/dl へ低下したが、アルブミンは4.7 g/dl から 4.5 g/dl へ、IgG は927 mg/dl から 876 mg/dl へ、HDL-コレステロールは55 mg/dl から 54 mg/dl へ低下するに留まった。

【0073】

【表 5】

測定項目	LDL-コレステロール			フィブリノーゲン			アルブミン			IgG			HDL-コレステロール		
	吸着体 略称	平均粒径 [μ m]	[mg/dl]	吸着 前	吸着 後	低下 率 [%]	[g/dl]	吸着 前	吸着 後	[mg/dl]	低下 率 [%]	[mg/dl]	吸着 前	吸着 後	低下 率 [%]
実施例5	B	450	115	244	186	24	4.5	4.5	4.3	1203	6	1133	62	59	5
実施例6	F	410	87	260	190	27	4.7	4.7	4.5	927	6	876	55	54	2

【0074】

【発明の効果】

本発明により、HDL、アルブミンなどの有用物質を極力損失せず、体液、特に全血より直接低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを効率よく吸着し、該濃

度を低下させた体液を得ることができる。本発明は、動脈硬化症、特に閉塞性動脈硬化症の患者の血液から、低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの濃度を低下させる方法として有効である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明吸着器の 1 実施例の概略断面図を示す。

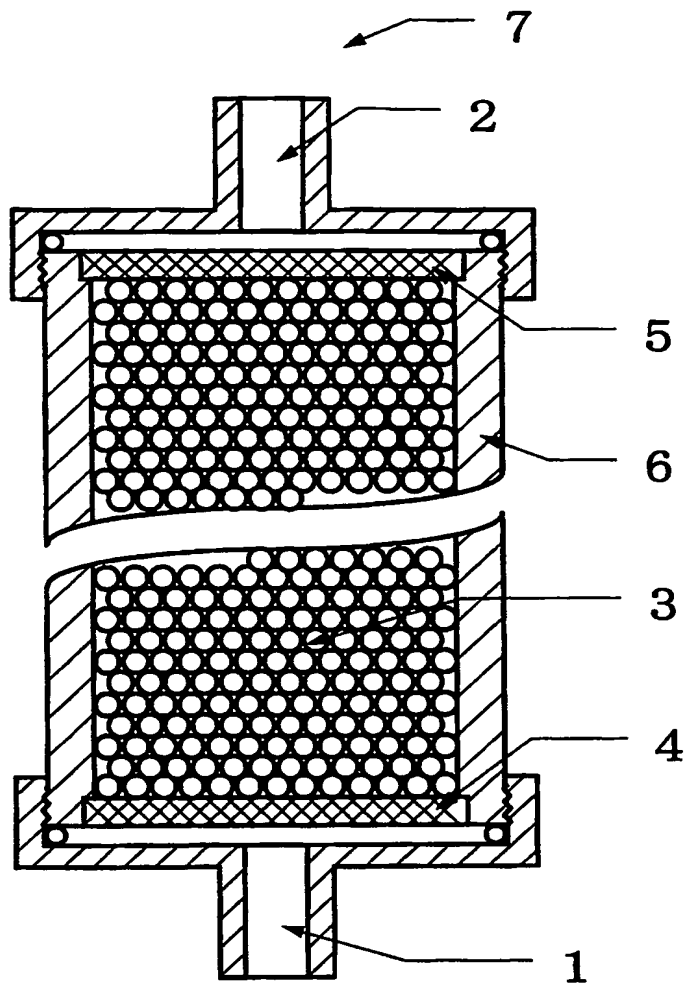
【符号の説明】

- 1 体液流入口
- 2 体液流出口
- 3 低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着材
- 4、5 メッシュ（吸着材流出防止手段）
- 6 カラム
- 7 低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンの吸着器

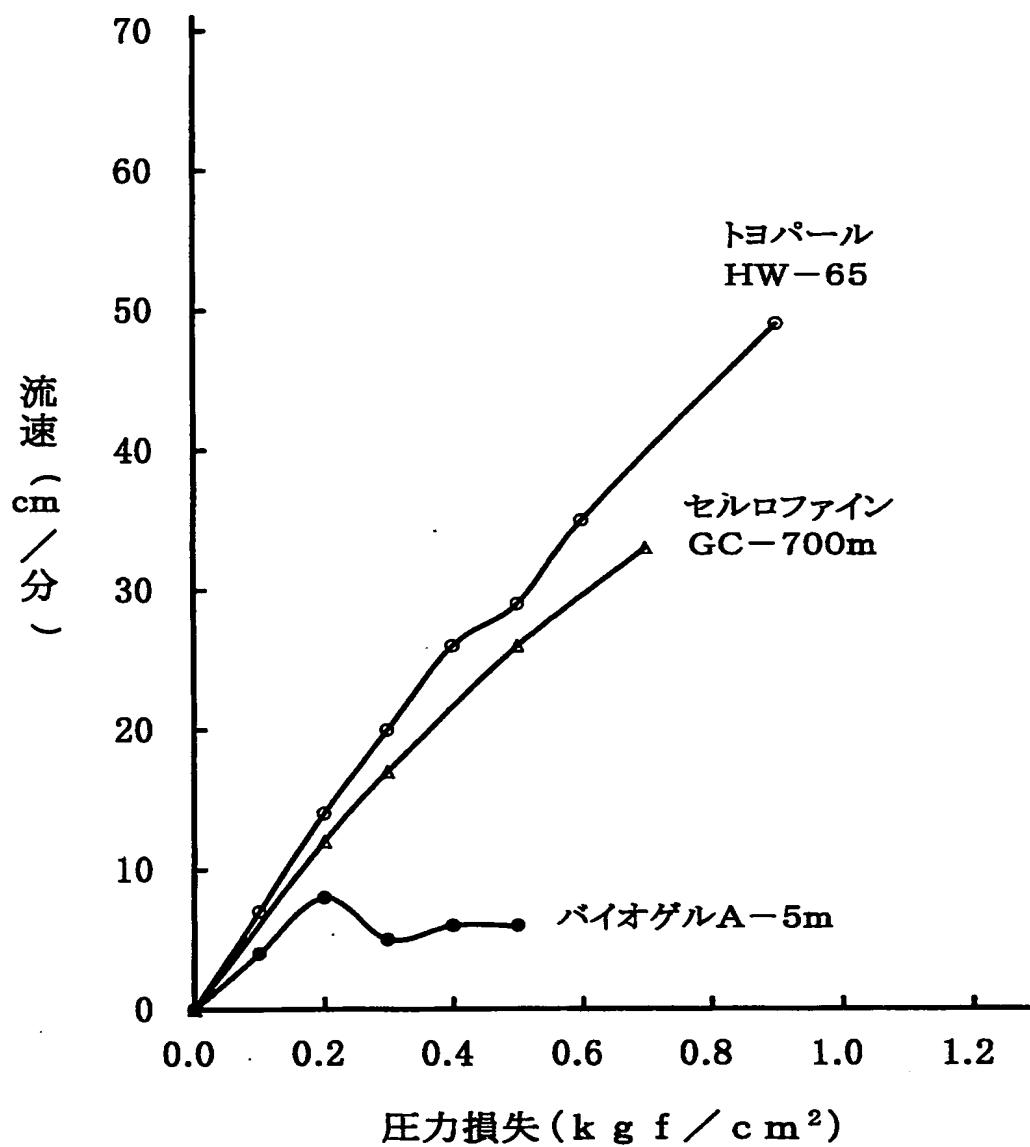
【図 2】 3 種類のゲルを用いた場合の、流速と圧力損失との関係を示す。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】

要約書

【要約】

【課題】

HDL、アルブミンなどの有用物質を極力損失せず、体液、特に全血より直接低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを効率よく吸着し、これらの濃度を低減させた体液を得るための吸着材、吸着除去方法、および吸着器を提供する。

【解決手段】

水不溶性多孔質担体にトリプトファン誘導体およびポリアニオン性化合物を固定化してなる吸着材であって、ポリアニオン性化合物の固定化量が湿潤体積の吸着材 1 ml 当たり $0.10 \mu\text{mol}$ 以上 $1.5 \mu\text{mol}$ 以下であり、かつトリプトファン誘導体の固定化量とポリアニオン性化合物の固定化量のモル比が 1 以上 70 以下である吸着材が、全血処理により安全に低密度リポ蛋白およびフィブリノーゲンを効率よく吸着できる。

【選択図】 無し

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000941]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

氏 名

鐘淵化学工業株式会社